

TRATAMIENTO DE ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL CON ADALIMUMAB, ETANERCEPT, GOLIMUMAB, INFLIXIMAB, TOCILIZUMAB Y TOFACITINIB

Normativa de Cobertura

Realizada: diciembre 2017
Última actualización: julio 2024

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO DE ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL CON ADALIMUMAB, ETANERCEPT, GOLIMUMAB, INFLIXIMAB, TOCILIZUMAB Y TOFACITINIB

El documento se encuentra disponible en: www.fnr.gub.uy

La normativa incluye:

- Indicaciones con cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos.

El Fondo Nacional de Recursos es un Organismo Público No Estatal creado el 1º de diciembre de 1980 y regulado por la Ley N°16.343 del 11 de enero de 1993 y su Decreto Reglamentario N° 358/93, que financia procedimientos médicos altamente especializados y medicamentos de alto precio, comprendidos en las normativas de cobertura vigentes, para los usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud, contribuyendo a la mejora de la calidad y a la sostenibilidad económico – financiera del Sistema.

La incorporación de la presente tecnología sanitaria bajo cobertura financiera del FNR se realiza en cumplimiento de la actualización del FTM 2012 y la ordenanza 585/2024.

El alcance de lo establecido en las normativas de cobertura financiera del FNR está determinado por lo dispuesto por la autoridad sanitaria, no pudiendo ser considerado este documento una guía de práctica clínica.

Fondo Nacional de Recursos
18 de Julio 985, Galería Cristal 4to.
Piso Tel: 2901 4091
C.P. 11.100, Montevideo,
Uruguay
Email: fnr@fnr.gub.uy
www.fnr.gub.uy

Técnicos consultantes: Dr. Juan Cameto, Reumatólogo Pediátrico; Dra. Alicia Ramagli, Técnico Asesor del FNR.

Fondo Nacional de Recursos. Este material puede ser reproducido total o parcialmente con fines de difusión, asistenciales y de capacitación. No se autoriza el uso comercial salvo autorización expresa del organismo.

Para citar esta normativa:

Fondo Nacional de Recursos (2024): *“Tratamiento de la Artritis idiopática Juvenil con Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Tocilizumab y Tofacitinib. Normativa de cobertura”*. Recuperado de: <https://www.fnr.gub.uy> - Normativas

Contenido

INTRODUCCIÓN	4
Artritis Idiopática Juvenil (AIJ)	4
Tratamiento	5
Tratamiento no farmacológico	5
Tratamiento farmacológico	5
Clasificación de FARMES con cobertura por el FNR	6
INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR.....	7
Criterios de inclusión.....	7
Criterios de exclusión.....	7
Criterios a ser evaluados en forma individualizada	8
Criterios específicos para iJAK	8
Criterios para rotación de fármacos	8
PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO.....	8
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS.....	9
Requisitos del trámite de autorización	9
Ingreso de la solicitud.....	9
Historia Clínica.....	9
Paraclínica necesaria para la autorización	9
Paraclínica sugerida.....	10
SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS	11
BIBLIOGRAFIA.....	13

INTRODUCCIÓN

Artritis Idiopática Juvenil (AIJ)

La Artritis Idiopática Juvenil (AIJ), es un término que agrupa todas las artritis inflamatorias de inicio en menores de 16 años, de causa desconocida y de más de 6 semanas de duración. Es un diagnóstico clínico y de exclusión (requiere descartar las causas conocidas de artritis como las infecciones, traumatismos, neoplasias u otras enfermedades inflamatorias).

Es la enfermedad reumática más frecuente en niños, con una incidencia que varía entre 10 y 20 casos cada 100.000 niños.

En nuestro país se estima que entre 400 y 500 pacientes son portadores de esta enfermedad.

Presenta una distribución bimodal en cuanto a la edad de presentación (1-4 años y 9-15 años), predominando en el sexo femenino (2-3:1) sobre todo en las formas oligoarticular y poliarticular.

Un 30% aproximadamente ingresan a la edad adulta con enfermedad activa, determinando morbilidad con discapacidad física de diferente entidad; esto último sobre todo ante tratamiento sub – óptimo y/o diagnóstico tardío. Es una enfermedad muy dolorosa e incapacitante, que determina disminución de la calidad de vida y de la sobrevida global.

Comprende un grupo heterogéneo en, presentación, evolución y pronóstico que puede acompañarse de manifestaciones extra – articulares.

Los criterios de clasificación de las distintas formas clínicas de AIJ de la International League of Associations for Rheumatology (ILAR) definen 7 categorías mutuamente excluyentes:

- Sistémica.
- Oligoartritis persistente o extendida.
- Poliarticular factor reumatoideo (FR) positivo.
- Poliarticular factor reumatoideo (FR) negativo.
- Artritis psoriásica (APs).

- Artritis relacionada con entesitis.
- Artritis indiferenciada.

Si bien algunos subtipos de este grupo de enfermedades podrían tener su correlación con enfermedades reumatológicas del adulto, son entidades con etiopatogenia diferente por lo que una vez realizado el diagnóstico de AIJ, se mantiene el mismo hasta la edad adulta.

Tratamiento

El tratamiento debe ser integral, dividiéndose a los efectos prácticos en: no farmacológico y farmacológico.

Desde el punto de vista farmacológico a efectos de ordenamiento se dividirá en:

- Artritis $\leq$ de 4 articulaciones.
- Artritis $\geq$ de 5 articulaciones.
- Artritis Sacroilíaca Activa.
- AIJ sistémica.

Se considerará además en cada una, los factores pronósticos y manifestaciones extra – articular.

Tratamiento no farmacológico

Consiste en educación del paciente y la familia, dieta equilibrada y combinación adecuada de actividad física y fisioterapia.

Tratamiento farmacológico

- a) Tratamiento sintomático.
El mismo está realizado en base a Antinflamatorios no esteroideos (AINEs) y corticoides.
- b) Tratamiento con fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad convencionales (FARMEs).
- c) Tratamiento con FARMEs biológicos y sintéticos dirigidos.

Clasificación de FARMES con cobertura por el FNR

Características		FAME con cobertura por el FNR
FAME sintético dirigido	Fármacos sintéticos desarrollados para interactuar de manera específica con moléculas bien definidas como lo son los inhibidores de la Janus Kinasa.	iJAK: Tofacitinib
FAME biológico	Fármacos desarrollados para dirigirse a moléculas específicas, como una proteína soluble o un receptor de superficie celular (el TNF alfa, receptores de interleuquinas).	Anti TNF: Adalimumab Infliximab Etanercept Golimumab Anti IL-6: Tocilizumab

Los principales efectos adversos de los FARMES tanto biológicos como los iJAK observados son: aumento de susceptibilidad a infecciones virales o bacterianas (principalmente tuberculosis) y un discreto aumento del desarrollo de enfermedad neoplásica.

En caso de anti-TNF en particular se han reportado la aparición de un síndrome lupus-símil y desórdenes desmielinizantes.

Los pacientes con Tocilizumab requieren especialmente control del perfil lipídico y enzimograma hepático.

Para el caso de iJAK: síntomas gastrointestinales, cefalea, tos, acné, aumento de CPK y enzimas hepáticas, citopenias, aumento de parámetros lipídicos y mayor riesgo de ETEV (en mayores de 50 años y con otros factores de riesgo).

INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

El FNR cubrirá el tratamiento de la Artritis Idiopática Juvenil exclusivamente para las indicaciones que se detallan a continuación:

Tratamiento de la Artritis Idiopática Juvenil con Anti – TNF, Tocilizumab o Tofacitinib.

Cuando se cumplen todos los criterios que se detallan a continuación:

Criterios de inclusión

- Diagnóstico de AIJ de más de 6 meses, con alta actividad, evaluando factores de mal pronóstico y mantenida en 2 evaluaciones separadas de al menos 1 mes.
- Tratamiento óptimo, basado en drogas remisivas.
- Adherencia a tratamientos previos documentada.

Criterios de exclusión

- Infección activa de etiología viral (HVB, HVC, VIH), bacteriana específica (BK) o inespecífica.
- Presencia o antecedente de neuritis óptica u otras enfermedades desmielinizantes.
- Antecedentes de infección severa en los últimos 6 meses (Ej.: sepsis, endocarditis, artritis séptica, etc.).
- Enfermedades psiquiátricas severas, drogo - dependencia con evaluación psicológica negativa previa acerca de posibilidades de adhesión al tratamiento.
- Pacientes con citopenias severas persistentes previo al inicio de protocolo de tratamiento.
- Pacientes con enfermedad crónica mal controlada (hepática, renal, cardíaca, pulmonar u otra) y/o con mala expectativa de vida por su enfermedad reumatológica u otra afección.
- Enfermedad oncológica sin criterios de curación.

Criterios a ser evaluados en forma individualizada

- AIJ establecida con actividad moderada y con elementos pronósticos de gravedad.
- Pacientes con diagnóstico de AIJ en sus diferentes formas, con compromiso extra-articular grave vinculado a la misma, independientemente del grado de afección articular.
- Los pacientes en tratamiento al momento de implementación de la presente normativa son potenciales candidatos a incorporarse a la misma.

Criterios específicos para iJAK

- Pacientes con AIJ poliarticular activa (Poliartritis con FR positivo o negativo y Oligoartritis persistente o extendida) y Artritis Psoriásica juvenil.

Criterios para rotación de fármacos

Ante la falta de respuesta o intolerancia al tratamiento, se podrá solicitar el cambio a cualquier FAME biológico con cobertura por el FNR.

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

Protocolos de tratamientos y ajustes según respuesta

- Adalimumab: 24mg/m² cada 2 semanas s/c (dosis máxima 40 mg).
- Infliximab: 3-5 mg/Kg a las semanas 0; 2 y 6; seguido de mantenimiento cada 8 semanas.
- Etanercept: 0.8mg/kg semanal s/c.
- Golimumab: 50 mg una vez al mes s/c. (en mayores de 40 Kg).
- Tocilizumab:
 - El uso en AIJ poliarticular es de 10 mg/Kg en pacientes con peso < de 30 kg y de 8 mg/kg en pacientes con peso ≥ a 30 Kg cada 4 semanas por vía i/v.
 - En AIJ sistémica en pacientes con peso < de 30 kg dosis de 12 mg/kg cada 2 semanas por vía i/v; pacientes con peso ≥ a 30 Kg dosis de 8 mg/kg cada 2 semanas por vía i/v.
 - AIJ estable 162 mg, s/c dosis con frecuencia según peso y forma clínica.
- Tofacitinib: 5 mg cada 12 horas v/o día (en mayores de 40 kg).

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

Además del diagnóstico de AIJ en todos los pacientes se tomará en cuenta una valoración integral que incluya edad, co-morbididades, calidad de vida y pronóstico, de tal manera que de la evaluación surja una expectativa de vida razonable con posibilidades de rehabilitación.

Las complicaciones o efectos colaterales derivadas del tratamiento deberán ser resueltas por la institución en la cual se asiste el paciente (institución de origen).

Requisitos del trámite de autorización

Ingreso de la solicitud

Debe enviar el Formulario de Solicitud de Tratamiento (en línea) el cual debe ser completado por el Médico Reumatólogo.

Aspectos administrativos de las normativas de tratamientos con medicamentos:

http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/n_aspectos_admin_medicamentos.pdf

Historia Clínica

Resumen de historia clínica que debe ser completa y claramente legible, destacando los principales hechos clínicos y la evolución, de tal manera que de su lectura y análisis resulten claramente los motivos de la indicación.

El envío de este resumen de historia clínica es indispensable, ya que la información que se aporta en un formulario precodificado (altamente funcional a los efectos de registro) es necesariamente parcial y en ocasiones no refleja cabalmente la situación del paciente.

Paraclínica necesaria para la autorización

Es indispensable que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios, que deberán ser enviados al FNR:

- Resumen de historia clínica que detalle tratamiento recibido (fecha de inicio, dosis y duración del mismo).

- Radiografía de articulaciones afectadas (1 año vigencia) y/o Ecografía Power Doppler de las mismas.
- RNM si espondiloartritis.
- Factor Reumatoideo.
- Certificado de vacunas. Debe incluir vacuna antigripal y de COVID según recomendaciones de MSP para grupos de riesgo. En adultos: inicio de esquema de vacunación antineumocócica (N13, N23), inicio de esquema de vacunación de VHB. En población pediátrica: vacuna antimeningocócica.
- Evaluación Fisiatra.
- Evaluación Oftalmólogo.
- VES Y PCR (4 meses vigencia).
- En AIJ sistémica: Ferritina y Dímero D.
- Cribado Tuberculosis latente (según pautas de CHLA): RxTx y PPD (6 meses vigencia) con booster. En caso de PPD y booster negativo se deberá realizar quantiferón o enviar consulta con infectólogo o CHLA.
- Hemograma.
- F y E hepático.
- Creatininemia.

Paraclínica sugerida

Se sugiere que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios. No es necesario su envío en forma sistemática. En caso de que el ateneo médico lo crea necesario, se solicitará el envío de los mismos.

- Ac. ANA (de ser positivos realizar Anti DNA).
- Ac. Anti-CCP.
- Ac. Anti fosfolípidos.
- Glicemia.
- Perfil lipídico.
- Ionograma con calcemia.
- ECG.
- Radiografía de tórax.
- Serologías (VHB, VIH, VHC)

Quedará a criterio del FNR la necesidad de solicitar actualizar y/o ampliar los estudios paraclínicos.

En caso que surja la necesidad de ampliar información respecto a la situación clínica y a la evolución, el FNR podrá recabar información con el médico tratante, con el paciente o con la institución de origen.

SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

Para la continuación del tratamiento autorizado, la institución de origen del paciente deberá ingresar en **formulario on – line** la solicitud de dosis posteriores **a través del Sistema María**, teniendo la obligación de declarar las complicaciones que presenta al paciente, así como eventos adversos que lleven a la discontinuación del tratamiento.

El seguimiento y evaluación de respuesta de los tratamientos autorizados, se realizará a través de controles periódicos que deberán ser enviados FNR y están incluidos en el formulario de solicitud de dosis trimestrales, con la periodicidad y exámenes que en él se detallan. La valoración clínica deberá realizarse según los siguientes scores de actividad.

Scores de actividad

Clasificación	Score/valoración
Sistémica	JADAS 10/CHAQ/HAQ
Oligoartritis persistente o extendida	JADAS 27/CHAQ/HAQ
Poliarticular factor reumatoideo (FR) positivo	JADAS 27/CHAQ/HAQ
Poliarticular factor reumatoideo (FR) negativo	JADAS 27/CHAQ/HAQ
Artritis psoriásica (APs)	JADAS 27/CHAQ/HAQ
Artritis relacionada con entesitis	JADAS 27 / Número entesis/CHAQ/HAQ
Artritis indiferenciada	Jadas 27/CHAQ/HAQ

Objetivo terapéutico según score y subtipo de AIJ

Score	Sistémica	Oligoartritis	Poliarticular
JADAS 10	Remisión ≤ 1		
	BAE 1,1 - 2		
JADAS 27		Remisión ≤ 1	Remisión ≤ 1
		BAE 1,1 - 2	BAE 1,1 – 3,8
EVAm		< 2.5 cm	$\leq 3,4$ cm
EVA padres/paciente			$\leq 2,5$ cm
NAA		0	≤ 1

JADAS: Juvenile Arthritis Disease Activity Score

BAE: baja actividad de la enfermedad

EVAm: evaluación global de la enfermedad por el médico

NAA: Recuento de articulaciones activas

La remisión también implica: ausencia de fiebre, exantema, serositis, esplenomegalia o linfadenopatía generalizada atribuible a la AIJ

Los criterios de suspensión del tratamiento con biológicos son los siguientes:

- Falla de tratamiento.
- Intolerancia o toxicidad al tratamiento.

Al suspender el tratamiento, el médico tratante deberá informarlo al FNR en ítem correspondiente incluido en formulario de solicitud de dosis trimestral, haciendo constar fecha de la última dosis y motivo de suspensión.

BIBLIOGRAFIA

1. Haines KA. Juvenile idiopathic arthritis: therapies in the 21st century. Bull NYU Hosp Jt Dis. 2007; 65(3):205-11. Review.
2. Espada G. Artritis idiopática juvenil. Parte 1: Diagnóstico, patogenia y manifestaciones clínicas Juvenil idiopathic arthritis. Arch Argent Pediatr 2009; 107(5):441-448
3. Espada G. Artritis idiopática juvenil. Parte 2: Pronóstico y abordaje terapéutico actual. Arch Argent Pediatr 2009; 107(6):536-541
4. Herlin T. Tocilizumab: The evidence for its place in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. Core Evid. 2009; 4:181-9.
5. MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL / ARTRITIS REUMATOIDEA JUVENIL. SANTIAGO: Minsal, 2010.
6. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized Trial of Tocilizumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. N Engl J Med. 2012; 367(25):2385-95.
7. Mengarelli C, López A, Pichón-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. Etanercept, Adalimumab, Infliximab y Golimumab para el tratamiento de Artritis Idiopática Juvenil. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 302, Buenos Aires, Argentina. Abril de 2013.
8. Schoels MM, van der Heijde D, Breedveld FC, Burmester GR, Dougados M, Emery P, et al. Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and meta- analysis informing a consensus statement. Ann Rheum Dis. 2013;72(4):583-9.
9. Smolen JS, Schoels MM, Nishimoto N, Breedveld FC, Burmester GR, Dougados M, et al. Consensus statement on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. Ann Rheum Dis. 2013; 72(4):482-92.
10. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ, Nigrovic PA, Robinson AB, Vehe RK, American College of

- Rheumatology. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum.* 2013 Oct;65(10):2499-512.
11. Brunner, H., Ruperto, N., Tzaribachev, N., Horneff, G., Wouters, C., Panaviene, V., Chasnyk, V., Abud-Mendoza, C., Cuttica, R., Reiff, A., Maldonado-Velázquez, M., Rubio-Perez, N., Alexeeva, E., Joos, R., Keltsev, V., Nasonov, E., Kingsbury, D., Bandeira, M., Silverman, E., Weller-Heinemann, F., van Royen-Kerkhof, A., Mendelsohn, A., Kim, L., Lovell, D. and Martini, A. (2014), A148: A Multi-Center, Double-Blind, Randomized-Withdrawal Trial of Subcutaneous Golimumab in Pediatric Patients With Active Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis Despite Methotrexate Therapy: Week 48 Results. *Arthritis & Rheumatology*, 66: S191–S192. doi:10.1002/art.38569
12. Tzaribachev N, Tzaribachev C, Mehrwald M, Koos B. A62: GO-KIDS Imaging Substudy: MRI Treatment Response to 30 mg/m² Q4W Subcutaneous (SC) Injections of Golimumab (GLM) and Placebo in Children With Polyarticular JIA (pJIA)-Preliminary Results of the Placebo Controlled Portion (Week 48). *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66(March):S91–2.
13. Leu JH, Mendelsohn A, Ford J, Davis HM, Zhou H, Xu Z. A36: Long-term Pharmacokinetics of Body Surface Area-Adjusted Doses of Golimumab Following Repeated Subcutaneous Administrations in Pediatric Patients With Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66 Suppl 1(March):S55-6.
14. Aird A, Aránguiz P, Barría R, Borzutzky A, Puente LDELA. Guía Clínica GES de Artritis Idiopática Juvenil. *Rev. chil. reumatol.* 2014; 30(3):98–118.
15. Webb K, Wedderburn LR. Advances in the treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2015; 27(5):505–10.
16. Brunner H, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1110–7.

- 17.Scottish Medicines Consortium. Statement of Advice: golimumab (Simponi®) 50 mg solution for injection. (No: 1199/16).09 September 2016. Published 10 October 2016. Disponible en : https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/golimumab_Simp oni_Non_Su b_FINAL_Sept_2016_for_website.pdf
- 18.Yokota S, Itoh Y, Morio T, Origasa H, Sumitomo N, Tomobe M, et al. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(9):1654–60.
- 19.Kearsley-Fleet L, Davies R, Baildam E, Beresford MW, Foster HE, Southwood TR, et al. Factors associated with choice of biologic among children with Juvenile Idiopathic Arthritis: Results from two UK paediatric biologic registers. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2016;55(9):1556–65.
- 20.Horneff G, Klein A, Klotsche J, Minden K, Huppertz H-I, Weller-Heinemann F, et al. Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. *Arthritis Res Ther. Arthritis Research & Therapy*; 2016; 18(1):272.
- 21.Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, Horneff G, Chasnyk VG, Panaviene V, Abud-Mendoza C, Reiff A, Alexeeva E, Rubio-Pérez N, Keltsev V, Kingsbury DJ, Del Rocio Maldonado Velázquez M, Nikishina I, Silverman ED, Joos R, Smolewska E, Bandeira M, Minden K, van Royen-Kerkhof A, Emminger W, Foeldvari I, Lauwerys BR, Sztajn bok F, Gilmer KE, Xu Z, Leu JH, Kim L, Lamberth SL, Loza MJ, Lovell DJ, Martini A; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular- course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. *Ann Rheum Dis*. 2017 May 15. pii: annrheumdis- 2016-210456. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210456
- 22.Nicolino Ruperto*, Hermine I Brunner*, Olga Synoverska, on behalf of the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial. June 10, 2016, and May 16, 2019. Published Online November 9, 2021,

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01255-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01255-1).

23. NICE (National Institute for Health and Care Excellence), Tofacitinib for treating juvenile idiopathic arthritis, Technology appraisal guidance. Reference number: TA735. Published: 20 October 2021.
24. Atención pediátrica - Normas de diagnóstico, tratamiento y prevención. 8ª edición. Editorial Oficina del Libro FEFMUR. Montevideo 2011.
25. Juan Carlos López Robledillo. Daniel Clemente Garulo. Transición de pacientes reumáticos desde pediatría a las unidades de adultos. Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. *Adolescere* 2015; III (1): 44-56.
26. Lianne Kearsley-Fleet, Eileen Baildam, Michael W Beresford, Sharon Douglas, Helen E Foster, Taunton R Southwood, Kimme L Hyrich, and Coziana Ciurtin. Successful stopping of biologic therapy for remission in children and young people with juvenile idiopathic arthritis. 1 January 2010 and 7 September 2021. Published online 2022 Sep 15. doi: 10.1093/rheumatology/keac463.